

107531458

PCT/JP03/12312

10 Rec'd PCT/PTO

14 APR 2005

26.09.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年10月18日
Date of Application:

出願番号 特願2002-303876
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-303876]

出願人 日産化学工業株式会社
Applicant(s):

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

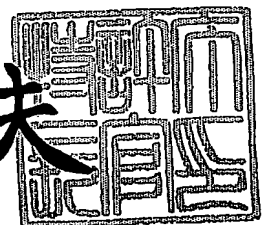
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月31日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3090285

【書類名】 特許願

【整理番号】 4437000

【提出日】 平成14年10月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C205/06

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会
社 物質科学研究所内

【氏名】 山田 修

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会
社 物質科学研究所内

【氏名】 松本 浩郎

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会
社 物質科学研究所内

【氏名】 清水 孝紀

【特許出願人】

【識別番号】 000003986

【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

【代表者】 藤本 修一郎

【電話番号】 047-465-1120

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005212

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

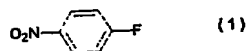
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アセチレン化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

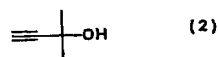
【請求項1】 式(1)

【化1】



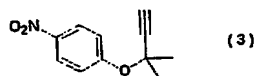
で表される4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)

【化2】



で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを-20~10℃で反応させることを特徴とする式(3)

【化3】



で表されるアセチレン化合物の製造方法。

【請求項2】 溶媒としてアミド系溶媒を使用する請求項1記載のアセチレン化合物の製造方法。

【請求項3】 溶媒の使用量が、4-ニトロフルオロベンゼンの使用量の2質量倍以上である請求項1又は請求項2に記載のアセチレン化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は4-ニトロフルオロベンゼンと2-メチル-3-ブチン-2-オールからアセチレン化合物を製造する方法に関する。この化合物は、例えば抗心房細動薬（特開2001-151767号公報参照）や降圧薬（J. Med. Chem., 1983, Vol.26, No.11, 1582-1589参照）の合成中間体として有用である。

【0002】

【従来の技術】

従来の、式3で表わされるアセチレン化合物の製造法としては、4-ニトロフェノール（化合物（5））と2-メチル-3-ブチン-2-クロリド（化合物（6））を塩基存在下に反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献1及び特許文献1参照。）

【0003】

4-ニトロフェノール（化合物（5））と2-メチル-3-ブチン-2-クロリド（化合物（6））をヨウ化銅触媒、ヨウ化カリウム又は炭酸カリウム存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献2参照。）

【0004】

4-ニトロフェノール（化合物（5））と2-メチル-3-ブチン-2-オール誘導体（化合物（7））を銅触媒及びDBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献3参照。）

【0005】

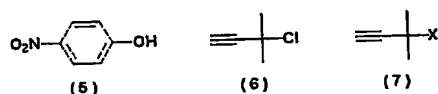
又、4-ニトロフェノール（化合物（5））と2-メチル-3-ブチン-2-オールをトリフェニルホスフィン及びDEAD (Diethyl azodicarboxylate) 存在下に反応させる方法も知られている。（光延反応、例えば、非特許文献4参照。）

【0006】

4-ニトロフルオロベンゼンを原料とする製造方法としては、2-メチル-3-ブチン-2-オールを溶媒代わりとして使用し、2-メチル-3-ブチン-2-オールのカリウムアルコキシドを反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献5参照。）

【0007】

【化4】



【0008】

(式中XはCl、 OCO_2CH_3 又は OCOCF_3 を意味する。)

【0009】

【特許文献1】

特開昭58-188880号公報

【非特許文献1】

J. Med. Chem., 1983, vol.26, No.11, p.1582.

【非特許文献2】

Synthesis, 1995, vol.6, p.707.

【非特許文献3】

Tetrahedron Lett., 1994, vol.35, p.6405.

【非特許文献4】

Synth. Commun., 1989, vol. 19, p.1255.

【非特許文献5】

J. Org. Chem., 1972, vol.37, p.841.

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

非特許文献1及び特許文献1に記載の製造方法では収率が低く、比較的不安定な2-メチル-3-ブチン-2-クロリド（化合物（6））を使用するなどの問題点を有している。

【0011】

非特許文献2に記載の製造方法では、例えば、銅触媒を使用することにより、収率が89%と改善されるものの、新たに、重金属である銅触媒の除去の問題が生じ、又、ヨウ化カリウムを使用する際は、必ずしも安価とは言えないヨウ化カリウムを多量に使用すること等の問題があり、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドの安定性の問題も残されている。

【0012】

加えて、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを4-ニトロフェノール（化合物（5））の2倍モル使用するなど、操作性及びコストの面での問題がある。

【0013】

非特許文献3に記載の製造方法は上述の方法に類似するが、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを用いた場合の収率は81%に留まっており、最も収率の良い(88%)トリフルオロアセテートの使用は明らかにコスト的に不利であり、又、使用するDBUもコスト高であり、工業的な製造法としては不適である。

【0014】

非特許文献4に記載の製造方法も収率(45%)が低いこと及びDEAD等のコスト面の観点から工業的製造法としては不適である。

【0015】

非特許文献5に記載の製造方法は、比較的安価で安定な、2-メチル-3-ブチン-2-オールと4-ニトロフルオロベンゼンを原料とし、又、重金属等の触媒を使用しないという点で、コスト的及び操作性に優れた製造方法と言えるが、収率が35%と低く、反応時間が長い(室温、3日間)などの問題点を有していた。

【0016】

【課題を解決するための手段】

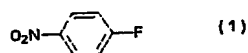
本発明者らは、上記課題を解決するために、4-ニトロフルオロベンゼンと2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドとの反応条件を鋭意検討した結果、操作性がよく、且つ良好な収率で目的物が得られる製造方法を見出し、本発明を完成させた。

【0017】

即ち、本発明は、式(1)

【0018】

【化5】



【0019】

で表される4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)

【0020】

【化6】

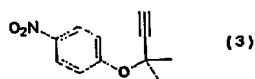


【0021】

で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ で反応させることを特徴とする式(3)

【0022】

【化7】



【0023】

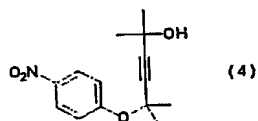
で表されるアセチレン化合物の製造方法に関するものである。

【0024】

又、本発明の製造方法により、以降の工程で容易に除去できない副生物(化合物(4))の生成を抑制しうることも判明した。

【0025】

【化8】



【0026】

【発明の実施の形態】

本発明の式(3)で表されるアセチレン化合物の製造方法について説明する。

【0027】

式(3)で表されるアセチレン化合物は、溶媒中、式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドと式(1)で表される4-ニトロフルオロベンゼンを $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、良好な収率で製造することができる。

【0028】

本発明に使用される、式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのア
ルコキシドとしては、通常金属アルコキシドが使用され、金属アルコキシドの金属
としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属が好ましく、操作
の簡便さや反応性の観点からはナトリウムがより好ましい。

【0029】

式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのア
ルコキシドの使用量とし
ては、式(1)で表される4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して、0.5~2
0倍モルの範囲であるが、1倍モル以下では収率が低下するため、1倍モル以上
が好ましく、又、コストの観点から1~3倍モルの範囲がより好ましい。

【0030】

反応の操作法としては、溶媒と式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オー
ルのアルコキシドよりなる溶液に、式(1)で表される4-ニトロフルオロベンゼ
ンを滴下して加えるのが好ましい。

【0031】

滴下する際の時間は、反応系中で急激な温度上昇が起こらず、設定温度が維持
できる範囲であれば特に限定しないが、0.5~5時間が好ましい。

【0032】

本発明に使用される溶媒としては、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチル
ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N'-ジメチルイミダゾリジノンなどのア
ミド系溶媒、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘ
プタンなどの脂肪族炭化水素系溶媒及びジクロルメタンやクロロホルムのような
ハロゲン系炭化水素系溶媒並びに上記溶媒の複数の混合溶媒を使用することがで
きる。

【0033】

好ましい溶媒としては、式(3)で表されるアセチレン化合物の収率の観点か
ら、アミド系溶媒が挙げられ、より好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミド、N,
N'-ジメチルイミダゾリジノンが挙げられる。

【0034】

溶媒の使用量としては、式(4)で表される副生物の生成を抑制するという観

点から、式（１）で表される４－ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して２質量倍以上使用することが好ましく、コストの観点からより好ましくは、例えば、２～４質量倍の範囲、又例えば、２～３質量倍の範囲が挙げられる。

【0035】

反応温度は、－２０～１０℃の範囲であるが、反応温度低下による反応時間の延長の点及び式（４）で表される副生物の生成の抑制の観点から、－１０～０℃の範囲がより好ましい。

【0036】

反応時間は反応温度やアルコキシドの使用量などによって異なるため、一概には決定できない。

【0037】

生成物である、式（３）で表されるアセチレン化合物は、水を加えた後、トルエンなどの有機溶媒を用いて抽出し、洗浄後に溶媒留去することにより粗生成物を得ることができる。

【0038】

ベンゾピラン中間体の製造には粗生成物のまま使用することができるが、必要に応じてカラムクロマトグラフィーや蒸留等の方法で精製することもできる。

【0039】

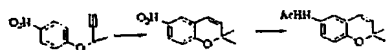
本発明の原料である式（２）で表される２－メチル－３－ブチン－２－オールのアルコキシドは、通常、式（２）で表される２－メチル－３－ブチン－２－オールを水素化金属、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等で処理したり、又、金属、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、金属リチウム等で処理する事によっても製造することができる。

【0040】

本発明により製造された式（３）で表されるアセチレン化合物は、以下の反応式により示された製造法により、抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体であるベンゾピラン誘導体に導かれる。

【0041】

【化 9】



【0 0 4 2】

即ち、式（３）で表されるアセチレン化合物を加熱環化によってベンゾピラン化合物に導いた後、還元、アセチル化を経て上記の抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体に変換する事ができる。

【0 0 4 3】

式（３）で表されるアセチレン化合物の製造時に生成した式（４）で表される副生物は、上記アセチルアミノ体の結晶化によっても完全に除去できないため、式（３）で表されるアセチレン化合物の製造時に式（４）で表される副生物の生成を抑制することは、以降の製造の効率化において重要である。

【0 0 4 4】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0 0 4 5】

尚、H P L C 相対面積百分率は以下の分析条件にて測定した。

カラム：L-Column ODS $\phi 4.6 \times 250$ mm（財団法人 化学物質評価研究機構 製）

溶離液： 0～45 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (45/55 v/v)

45～65 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (45/55→95/5 v/v)

65～85 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (95/5 v/v)

検出：UV (254 nm)

流速：1mL/min.

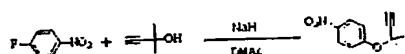
カラム温度：40℃

【0 0 4 6】

実施例 1

【0 0 4 7】

【化10】



【0048】

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した300 mLの反応フラスコに96.0 gのN,N-ジメチルアセトアミド (DMAc) 及び11.6 g(290 mmol)の60%水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g(300 mmol)の2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (滴下時間2時間)。

30分攪拌後、33.8 g(240 mmol)の4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (氷冷下、滴下時間1.5時間)、同温度で滴下終了後18時間攪拌した。反応混合物に480 mLの水と480 mLのトルエンを加えて振とうし、静置後分液してトルエン層を取った。水層は240 mLのトルエンで再度抽出し、トルエン層を先のもの合わせて240 mLの水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物(63.0 g)を得た。この粗物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、44.0 g(y 90%)の目的物を黄色油状物として得た。

【0049】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm; 8.18(2H, d, $J=9.2$ Hz)、7.30(2H, d, $J=9.2$ Hz)、2.68(1H, s)、1.73(6H, s)

【0050】

実施例2

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した2Lの反応フラスコに283 gのN,N-ジメチルアセトアミド (DMAc) を入れて $-13\sim-12^\circ\text{C}$ に冷却し、攪拌しながら34.3 g(856 mmol)の60%水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に74.5 g(886 mmol)の2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 $-10\sim-8^\circ\text{C}$ 、滴下時間3.5時間)。

1.5時間攪拌後、100 g(709 mmol)の4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 $-10\sim-5^\circ\text{C}$ 、滴下時間1.5時間)、同温度で滴下終了後38時間攪拌した。 10°C 以下の条件で反応混合物に1420 gの水を加え、1時間攪拌後に1420 gの酢酸エチル

を加えて振とう、静置、分液して酢酸エチル層を取った。水層は709 gの酢酸エチルで抽出して酢酸エチル層を先のもの合わせて709 gの水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物(177 g)を得た。

反応38時間後及び(3)で表されるアセチレン化合物の粗物のHPLC相対面積百分率を表1に示した。

表1

【0051】

【表1】

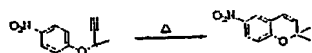
	(3)	(4)
反応38時間	95.0%	0.5%
(3)の粗物	93.8%	0.5%

【0052】

参考例1

【0053】

【化11】



【0054】

温度計、攪拌装置、ジムロート冷却管、滴下ロートを装着した1Lの反応フラスコに162 gのオルトジクロルベンゼンを入れ、170℃まで加熱した中に、実施例2で得られた式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物全量を186 gのオルトジクロルベンゼンに溶解したものを3時間40分かけて滴下した(内温168~176℃)。滴下終了後、同温度で1時間攪拌した後、溶媒留去して目的物である2,2-Dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyranの粗物169 gを得た。これを317 gのメタノールと56gの水の混合溶媒中、加熱、溶解し、2℃まで徐冷した後、0~5℃で2時間30

分晶析させた。生じた結晶をろ過、洗浄して取り、50℃で減圧乾燥して2,2-Dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran 137 g(y 94%)を得た。この結晶には水素化ナトリウムミネラルオイルなどが混入しているため、HPLCで内標定量を行なったところ、純度が89.4%であった。従って収率は2工程通算して84%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したサンプルの物性値を以下に記載する。

【0055】

MP: 74.6-74.7 °C

¹H-NMR(CDCl₃) ppm; 8.02(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz)、7.89(1H, d, J=2.8 Hz)、6.81(1H, d, J=8.9 Hz)、6.36(1H, d, J=9.9 Hz)、5.75(1H, d, J=9.9 Hz)、1.48(6H, s)

【0056】

実施例3～5（反応温度及び溶媒量の影響）

反応温度及び溶媒量を変えた以外は、実施例2と同様の条件で反応を行い、反応終了後及び（3）で表されるアセチレン化合物の粗物のHPLC相対面積百分率を表2に示した。

尚、反応時間は、条件によって異なった。

又、溶媒量は、式（1）で表される4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対する質量倍で表した。

比較のために実施例2の結果も記載した。

表2

【0057】

【表2】

実施例 No.	溶媒量 (質量倍)	温度 (°C)	時間 (hr)	反応後比率(%)		粗物の比率(%)	
				(3)	(4)	(3)	(4)
2	2.83	-10~-5	38	95.0	0.5	93.8	0.5
3	2.84	-15~-10	90	96.8	0.3	97.1	0.3
4	1.85	-10~-3	41	93.2	0.8	93.1	0.8

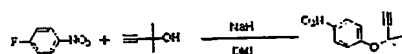
5 3.85 -10~-2 1 7 92.8 0.7 94.2 0.5

【0058】

実施例6（溶媒としてN,N'-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）を使用した例）

【0059】

【化12】



【0060】

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した300mLの反応フラスコに96.0 gのN,N'-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）及び11.6 g(290 mmol)の60%水素化ナトリウム（ミネラルオイル懸濁）を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g(300 mmol)の2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した（内温10℃以下、滴下時間1.5時間、滴下終了後30 min攪拌）。

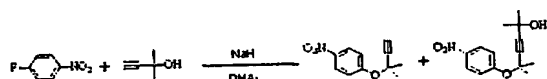
続いて33.8 g(240 mmol)の4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し、氷冷下に18時間攪拌して反応させた。反応混合物に480 mLのトルエンと、480 mLの水を加えて振とう後、静置、分液してトルエン層を取った。水層は240 mLのトルエンで抽出してトルエン層を先のものと合わせた。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去することによって目的物である（3）で表されるアセチレン化合物の粗物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（500 gのシリカゲル、溶離液 酢酸エチル-ヘキサン=1/20）を実施したところ、式（3）で表されるアセチレン化合物の精製品 43.5 g（y 89%）を黄色油状物として得た。HPLC分析を実施したところ目的物の相対面積百分率が91.2%、4-ニトロフルオロベンゼン相対面積百分率が7.9%となったが、4-ニトロフルオロベンゼンは4倍の感度比を示すため、補正したHPLC純度は97.9%であった。

【0061】

比較例1

【0062】

【化13】



【0063】

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した1Lの反応フラスコに96 gのジN,N-メチルアセトアミド (DMAc) を入れて3℃まで冷却し、攪拌しながら 11.6 g (289 mmol)の60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に 25.2 g (299 mmol)の2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 3~10℃、滴下時間 1時間)。

続いて、33.8 g (239 mmol)の4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 2~5℃、滴下時間 1.5時間)、滴下終了後10~15℃で20時間攪拌した。以下、実施例2と同様にして粗物の(3)で表されるアセチレン化合物を得た。

反応18時間後及び(3)で表されるアセチレン化合物の粗物のHPLC相対面積百分率を表3に示した。

表3

【0064】

【表3】

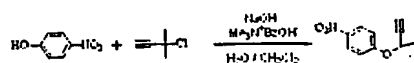
	(3)	(4)
反応18時間	72.2%	1.2%
(3)の粗物	83.1%	1.5%

【0065】

比較例2 (4-ニトロフェノールと2-メチル-3-ブチン-2-クロリドの反応)

【0066】

【化14】



【0067】

温度計、攪拌装置を装着した3Lの反応フラスコに148 g(1.06mol)のニトロフェノール及び1000 mLの水を入れ、水酸化ナトリウム水溶液[NaOH 64.7 g(1.62 mol)/H₂O 100 mL]を加えて溶解した(発熱により35℃まで上昇)。続いて1100 mLのジクロルメタン、166g (1.62 mol) の2-メチル-3-ブチン-2-クロリド、92.0 gのトリメチルベンジルアンモニウムヒドロキシド(40%メタノール溶液)を順次添加し、室温で5日間攪拌した。静置後分液してジクロルメタン層を取り、水層は500 mLのクロロホルムで抽出してクロロホルム層を先のジクロルメタン層と合わせた。これを1000 gの10%水酸化ナトリウム水溶液、700 mLの水、500 mLの水で順次洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒留去したところ、目的物である(3)で表されるアセチレン化合物 71.3 g (y 33%)を黒褐色油状物として得た。

【0068】

【発明の効果】

本発明により、安価に入手できる4-ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用な、式(3)で表されるアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を確立することができた。

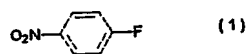
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 4-ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用なアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を提供する。

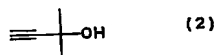
【解決手段】 式(1)

【化1】



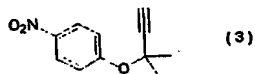
で表される4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)

【化2】



で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを-20～10℃で反応させることを特徴とする式(3)

【化3】



で表されるアセチレン化合物の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2002-303876

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社